

Thesis

MUNICH

1967

**ÜBER DIE γ -GLOBULINÄMIE
BEI VIRUSHEPATITIS**

Untersuchungen an 300 Fällen

ILSE CHOVANEC

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES STÄDT. KRANKENHAUSES
MÜNCHEN SCHWABING

Chefarzt: Professor Dr. H. Begemann

ÜBER DIE γ -GLOBULINÄMIE BEI VIRUSHEPATITIS.

Untersuchungen an 300 Fällen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer hohen medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
ILSE CHOVANEC
aus Paderborn

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Begemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 21.2.1967

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung und Zielsetzung	1
B. Material und Methoden	5
C. Ergebnisse	6
I. Verteilung der normalen und pathologischen γ -Globulinwerte bei 300 Hepatitisfällen.	6
II. Geschlechts -und Altersverteilung und γ -Globulinvermehrung.	6
III. Anamnese und γ -Globulinvermehrung	6
1. Infektionskrankheiten	9
2. Rheumatische Erkrankungen	9
3. Bereits durchgemachte Hepatitiden	11
IV. Prodromalstadium und γ -Globulinvermehrung.	13
1. Das "sichere" Prodromalstadium	13
2. Das "unsichere" Prodromalstadium	15
V. Verschiedene Laborbefunde und γ -Globulin- vermehrung.	16
1. Blutkörper senkungsgeschwindigkeit	16
2. Transaminaseaktivität	18
3. Normalisierung der Blutkörper senkungsge- schwindigkeit, der Serum-Glutamat-Pyruvat- Transaminase und des γ -Globulinbefundes während des Krankheitsverlaufes	18
VI. Histologischer Befund und Hyper γ -globulin- ämie.	20
VII. Reticulo-endotheliale Eisenspeicherung und γ -Globulinvermehrung.	23
D. Diskussion	24
E. Zusammenfassung	37
Schrifttum	
Lebenslauf	

A. Einleitung und Zielsetzung.

Bei Lebererkrankungen, insbesondere der Virushepatitis, zeigt das Serumproteinbild oft charakteristische Veränderungen. Diese Abweichung in der quantitativen Relation der Plasmaproteinfraktionen, Dysproteinämie genannt, kommt bei der akuten epidemischen und Inokulations-Hepatitis in einer Vermehrung der γ -Globulinfraktion zum Ausdruck. Besonders eindrucksvoll ist dieses Bild bei manchen Fällen mit bereits vorher bestehendem Leberleiden, beim Übergang in die chronische Hepatitis oder die Präcirrhose und bei älteren Patienten mit bereits reduzierter Serumproteinstoffwechselreserve.

Ganz allgemein findet sich nach Wuhrmann(1) eine Hyper- γ -globulinämie:

1. bei akut-entzündlichen Prozessen, wobei die Vermehrung der γ -Globuline zeitlich parallel mit dem Erscheinen von zirkulierenden Antikörpern auftritt,
2. bei subakut-chronischen und proliferativen Prozessen, bei denen man gewisse Parallelen zwischen der Vermehrung der γ -Globuline und dem Gewebsprozeß finden kann (z.B. bei der produktiven Tuberkulose),
3. bei Immunisierungsprozessen und Infektionskrankheiten, wobei ebenfalls eine Vermehrung der Antikörper angeschuldigt werden kann. Allerdings läßt sich diese γ -Globulinvermehrung durch spezifische Absorption des Serums mit dem Antigen bei manchen Fällen nicht normalisieren, sodaß Wuhrmann von einer "begleitenden" γ -Globulinvermehrung spricht, deren Mechanismus bis heute noch ungeklärt ist.

Über die Hyper- γ -globulinämie bei der Virushepatitis finden sich im Schrifttum mehrere Hypothesen:

1. Nach Wuhrmann und Märki (2,3) soll sie durch reticulo-endotheliale Proliferationen bedingt sein und in erster Linie mit der frühzeitigen Wucherung der v. Kupfferschen Sternzellen in Zusammenhang stehen. Daneben soll aber auch das Ausmaß der Parenchymschädigung eine Rolle spielen, wie es sich vor allem beim Übergang der Hepatitis in die chronische Verlaufsform oder in die subakute Leberdystrophie zeigt.

2. Nach Miller (4) sollen den extrahepatischen γ -Globulinsynthesestätten (besonders den Plasmazellen des großen und kleinen Kreislaufs) durch den Kollateralkreislauf mehr Antigene zugeführt werden, sodaß eine erhöhte γ -Globulinproduktion resultiert. Diese kommt im Serum bei gesunder Leber weniger ausgeprägt zur Darstellung, weil die gesunde Leber diese Globuline zum Teil zerstört.

3. Ähnlich meint Miller, daß die freien Aminosäuren, die unter physiologischen Bedingungen in der Leber abgebaut werden, bei krankhaften Leberveränderungen im Überschuß in die extrahepatischen γ -Globulinproduktionsstätten gelangen.

4. Nach Experimenten von Havens (5) findet sich bei aktiver Immunisierung im Blut lebergeschädigter Individuen ein höherer Antikörpertiter als bei gesunden Vergleichsprobanden. Ursache soll auch hierfür eine Abbaustörung der Immunglobuline durch die geschädigte Leber und ihre Rückstauung im Plasma sein. Diese Hypothese wird weiter durch den Nachweis einer verlängerten Halbwertszeit von

markierten γ -Globulinen in Abhängigkeit von der Schwere der Leberschädigung gestützt (Poliwoda und Blasius 6, Märki und Wuhrmann 7,8).

5. Nach Berg(9) wandern Leberparenchymproteine vorwiegend im Bereich der γ -Globuline. Gibt man solche Proteine zu Normalseren, so erhält man ein ähnliches Elektrophoresediagramm wie bei Leberkrankheiten. Es wäre also möglich, daß besonders bei der akuten Hepatitis die Leberparenchymproteine ebenso wie bestimmte Fermente (Transaminasen, Milchsäuredehydrogenase usw.) aus den zerstörten Zellen in das Plasma übertreten. Demnach wäre die γ -Globulinvermehrung kein Ausdruck einer gesteigerten Synthese, sondern eines gestörten Abbaus, da sich die Globulinzunahme innerhalb weniger Stunden vollziehen kann, die Globulinbildung dagegen mehrere Tage dauert.

Grundsätzlich stehen sich die Meinungen über Beziehungen des Ausmaßes morphologischer Veränderungen des Parenchyms und des Mesenchyms einerseits und der Abbaustörungen im Globulinstoffwechsel andererseits als Ursachen für die Hyper- γ -globulinämie gegenüber, ohne daß die eine oder die andere Hypothese entkräftet werden könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, auf Grund der Beobachtungen des klinischen Verlaufs einen weiteren Beitrag zur Erklärung der Hyper- γ -globulinämie bei der akuten Hepatitis zu liefern.

Das häufige Auftreten einer Hyper- γ -globulinämie berechtigte zu folgenden Fragestellungen:

1. Besteht eine Geschlechts-oder Altersdisposition im Hinblick auf das Ausmaß einer γ -Dysproteinämie?
2. Tritt eine γ -Globulinämie bei akuter Hepatitis häufiger auf, wenn früher schon einmal Krankheiten durchgemacht worden waren, für die ebenfalls eine Hyper- γ -globulinämie charakteristisch ist (Infektionskrankheiten, rheumatische Erkrankungen und bereits abgelaufene Hepatitiden)?
3. Ist das Auftreten einer γ -Dysproteinämie von der Art, Dauer und Symptomatologie des präikterischen Vorstadiums abhängig?
4. Besteht zwischen dem Ausmaß und Verlauf der γ -Dysproteinämie und dem Verhalten der Blutsenkung und der Transaminaseaktivität ein Zusammenhang?
5. Kann man auf Grund histologischer Betrachtung die Hyper- γ -globulinämie als eine humorale Ausdrucksform der Aktivität und Proliferation des reticulo-endothelialen Systems ansehen, und besteht zwischen ihr und der Ablagerung von Siderin in den v. Kupfferschen Sternzellen eine Beziehung?

B. Material und Methoden.

Es wurden 300 Fälle von akuter Virushepatitis ausgewertet. Die Diagnose war durchwegs histologisch nach Leberblindpunktion gesichert worden. Die Probanden verteilten sich unter 133 Frauen und 167 Männer; ihr Alter bewegte sich zwischen 15 und 70 Jahren. Der γ -Globulinspiegel wurde während des ganzen Krankheitsverlaufes untersucht und seine Höchstwerte statistisch aufgezeichnet. Die γ -Dysproteinämie wurde durch folgende Untersuchungsmethoden abgegrenzt:

1. Kolorimetrische Bestimmung des Gesamteiweißes mit dem Biuretreagens. (Normalwert: 6-8 g/100 ml Serum)
2. Durchführung der Papierelektrophorese (Methode nach Graßmann). Aus ihr ergab sich der Anteil der γ -Globuline in rel. % des Gesamteiweißes. (Normalwerte: bis zu 20%)
Aus dem Wert des Gesamteiweißes und dem rel. %-Wert der γ -Globuline wurde der jeweilige absolute γ -Globulinwert errechnet. (Normal: 0,9-1,6 g/100 ml Serum). Alle Tabellen enthalten nur diese absoluten Werte.
3. Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten. (Methode nach Westergreen, (Normalwert: bis zu 10 mm in der ersten Stunde))
4. Bestimmung der Aktivität der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase nach Wroblewski. (Normalwert: bis zu 40 Einheiten/ml Serum)
5. Bestimmung des Gesamtbilirubins nach Jendrassik. (Normalwert: bis zu 1,0 mg/100 ml Serum)

C. Ergebnisse.

I. Verteilung der normalen und pathologischen γ -Globulinwerte bei 300 Hepatitisfällen.

Die absoluten γ -Globulinwerte bei den hier untersuchten 300 Hepatitiden lagen während des ganzen Krankheitsverlaufes bei 116 Fällen(=38,7%)im Bereich der Norm zwischen 0,9 und 1,6 g%, und bei 184 Fällen(=61,3%)im pathologischen Bereich,also über 1,6 g%.Von diesen 184 Fällen waren 76(=41,3%)leicht erhöht mit Werten zwischen 1,7 und 1,9 g%,weitere 76(=41,3%)mäßig erhöht mit Werten zwischen 2,0 und 2,5 g%,und 32(=17,4%)stark erhöht mit Werten über 2,5 g%.Abb.1 und 2 geben die genaue Verteilung der γ -Globulinhöchstwerte wieder.

II. Geschlechts-und Altersverteilung und γ -Globulinvermehrung.

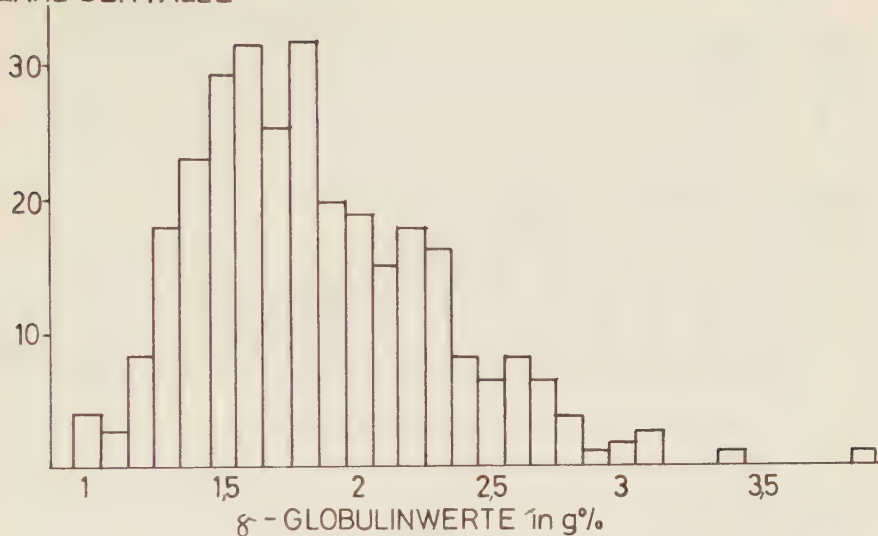
Von den 300 Patienten waren 133 Frauen und 167 Männer. 80% der Frauen und rund 50% der Männer zeigten pathologische γ -Globulinwerte.

Die Altersschichtung aller Patienten in Bezug auf ihren γ -Globulinspiegel ist in Abb.3 dargestellt: von Patienten zwischen 20 und 25 Jahren hatten ebenso viele normale wie pathologische Werte.Ältere Patienten dagegen hatten in zunehmendem Maße höhere γ -Globuline.

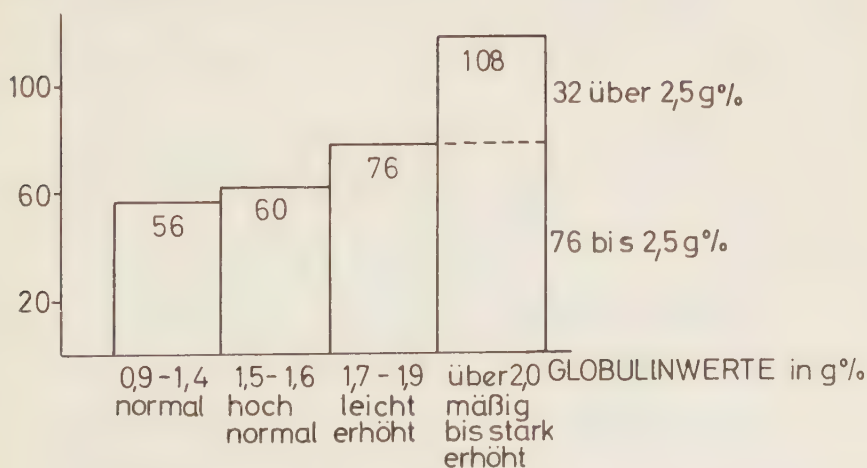
III. Anamnese und γ -Globulinvermehrung.

Bei Untersuchung der Vorgeschichte der Hepatitiskranken traten sehr oft Krankheitsbilder auf, die ebenfalls durch eine Dysproteinämie gekennzeichnet waren.

ZAHL DER FÄLLE

Abb.1. γ -Globulinhöchstwerte bei 300 Hepatitisfällen.

ZAHL DER FÄLLE

Abb.2. Verteilung der normalen und pathologischen γ -Globulinwerte bei 300 Hepatitisfällen.

Zahl der Fälle

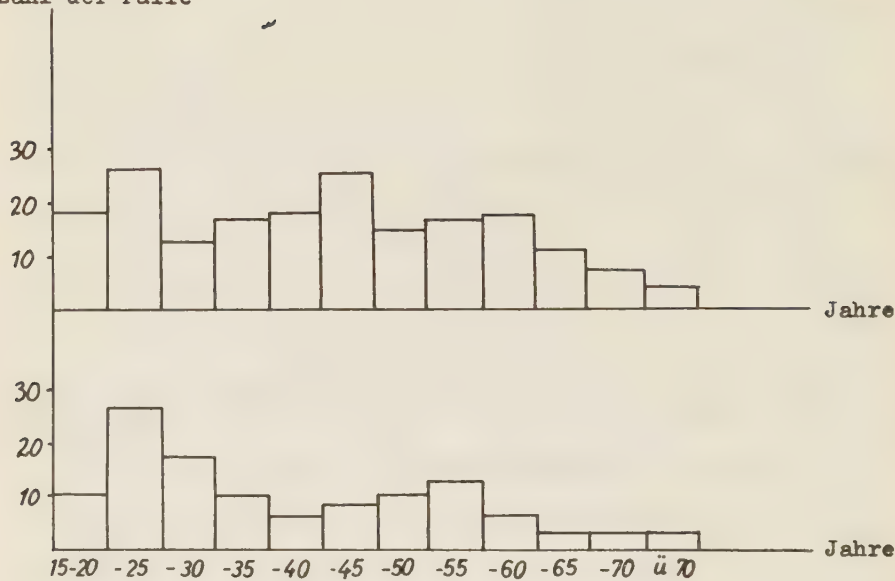


Abb.3. ALTERSVERTEILUNG bei Patienten mit normalen γ -Globulinwerten(unten) und mit pathologischen γ -Globulinwerten (oben).(Angabe der Höchstwerte)

1. Infektionskrankheiten.

Von den 300 Patienten waren 50% an den üblichen Kinderkrankheiten erkrankt, 101 = 33,7% an anderen Infektionskrankheiten: Anginen und Nasennebenhöhlenaffektionen (36 Fälle), Pneumonien (23 Fälle), Diphtherie im Erwachsenenalter (25 Fälle), weiter Ruhr, Typhus, Fleckfieber, Malaria und Morbus Bang (11 Fälle) und venerische Krankheiten (5 Fälle). 18 Patienten = 6% hatten eine Lungentuberkulose durchgemacht. Weitere 77 = 22,3% gaben frühere Magen-Darmerkrankungen an, davon 18 Ulcusleiden, 19 Gallenblasenentzündungen und die übrigen allgemeine Gastroenteritiden. 12 Patienten = 4% berichteten über unbestimmte kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch, die schon lange Zeit, z. t. sogar mehrere Jahre vor der nun ausbrechenden Hepatitis bestanden hatten (Abb. 4). Alle diese Hepatitiskranken wiesen bei der jetzigen Krankheit in über 55% pathologische γ -Globulinwerte auf. 36% von ihnen waren mäßig, 44% stark und 20% mit über 2,5g% extrem stark erhöht.

2. Rheumatische Erkrankungen.

Wie aus Abb. 4 ersichtlich wird, gaben 27 Kranke = 9% irgendwelche rheumatischen Erkrankungen an. 2 von diesen hatten eine rheumatische Endocarditis durchgemacht, 3 eine akute Polyarthrititis; die übrigen berichteten über allgemeine teils akute, teils chronische gelenkrheumatische Beschwerden. Im Verlauf der nun bestehenden akuten Hepatitis zeigten 12 von den 27 Patienten normale

und 15 pathologische γ -Globulinwerte; von den letzteren waren 13 mit über 2,0 g% stark erhöht. Sie waren während der Krankheit einer starken Schwankung unterworfen und wechselten teilweise in wenigen Tagen zwischen hoch pathologischen, mäßig und leicht erhöhten Werten.

Nach Normalisierung des Bilirubinbefundes waren jedoch nur 3 von ihnen völlig normalisiert, 7 zeigten noch hochnormale Werte (1,5-1,6 g%) und die restlichen 4 blieben mit Werten über 2,0 g% weiter stark erhöht.

Frühere Krankheiten	Zahl d. Fälle	% von 300	pathologische γ -Globuline in %
Kinderkrankheiten	150	50	65,3
andere Infektionskrankheiten	101	33,7	60,4
Tuberkulose	18	6	61,1
Magen-Darmkrankheiten	77	22,3	58,5
unbestimmte kolikartige Schmerzen	12	4	58,3
Hepatitis	30	10	56,7
rheumatische Erkrankungen	27	9	55,6

Abb.4. Auftreten von pathologischen γ -Globulinwerten bei 300 Hepatitiskranken mit verschiedenen Krankheiten in der Anamnese.

3. Bereits durchgemachte Hepatitiden.

30 Patienten = 10% hatten schon einmal, zwischen 5 und 30 Jahren zurückliegend, eine Hepatitis durchgemacht. (Abb. 4) Bei 5 Probanden lag die "Ersterkrankung" im Kindesalter zwischen 5 und 12 Jahren. Im Verlauf der jetzt aufgetretenen Hepatitis zeigten 1 Patient normale und 3 Patienten leicht erhöhte γ -Globulinwerte (1,6 und 1,7 g%), ohne daß im weiteren Verlauf eine Änderung der Ausgangskonstellation zu beobachten war. Der fünfte Kranke wies eine starke γ -Globulinerhöhung auf: der Anfangswert von 2,5 g% war nach Ablauf der klinischen Symptomatik mit 1,9 g% immer noch mäßig erhöht.

Sechs Patienten hatten die "Ersterkrankung" im Adoleszenzalter zwischen 17 und 21 Jahren durchgemacht. Hier waren die γ -Globulinwerte bei 2 normal und bei 3 mit Werten von 1,8, 1,9 und 2,0 g% mäßig erhöht. Ein Proband bot mit einem γ -Globulinspiegel von 2,8 g% ein sehr schweres Krankheitsbild, nachdem das vierzehntägige Vorstadium mit Schüttelfrösten und zunehmender Verwirrung, einem Präcoma gleichend, einhergegangen war. Nach 42 Tagen hatte sich dieser hohe γ -Globulinwert jedoch weitgehend normalisiert (1,6 g%).

Weitere sieben Patienten hatten eine Hepatitis im Krieg durchgemacht, ungefähr im 20. bis 30. Lebensjahr. Von ihnen zeigten 5 leicht erhöhte und 2 stark erhöhte γ -Globulinwerte.

Bei den übrigen elf Patienten lag die erste Hepatitis

im mittleren Erwachsenenalter zwischen 30 und 40 Jahren. Von ihnen hatten 4 normale, 5 stark erhöhte und 2 extrem stark erhöhte γ -Globulinwerte (über 3,0 g%).

Insgesamt gingen von 30 Fällen mit einer Hepatitis in der Anamnese 13 mit normalen und 17 mit pathologischen γ -Globulinwerten einher. Von den anfangs normalen Werten wiederum blieben 8 unverändert und 5 stiegen an, davon 3 stark. Von den anfangs pathologischen Werten blieben 4 unverändert, 2 erhöhten sich noch weiter und 11 sanken zwar auf leicht erhöhte Werte ab, konnten sich jedoch nicht völlig normalisieren. (Abb. 5)

Tendenz	γ -Globulinspiegel in g%				
	-1,4	-1,6	-2,0	-2,5	ü. 2,5
unverändert	4	4	2	2	
sinkend			1	6	4
steigend	2	3	1	1	

Abb. 5. Verlauf der γ -Globulinwerte während der jetzigen Hepatitis bei 30 Patienten mit schon einmal durchgemachter Hepatitis.

IV. Prodromalstadium und γ -Globulinvermehrung.

1. Das "sichere" Prodromalstadium.

Das anikterische Prodromalstadium oder präikterische Vorstadium dauert im allgemeinen 1-10 Tage, kann sich aber in manchen Fällen auch über mehrere Wochen erstrecken. Seine Symptomatologie ist sehr vielseitig: Neben recht uncharakteristischen Beschwerden wie Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsschwäche und einem allgemeinen Krankheitsgefühl bestehen vor allem Magen-Darmbeschwerden, Inappetenz und Völle-, Druck- oder Spannungsgefühle im Leib, die entweder in der Magengegend lokalisiert sind oder sich in die Lebergegend projizieren. In Einzelfällen treten noch andere Symptome, vor allem allergischer Art, in Erscheinung.

Bei den vorliegenden 300 Hepatitiden zeigte sich in Bezug auf die Dauer und die Symptomatologie des Vorstadiums bei Patienten mit normalem und bei solchen mit pathologischem γ -Globulinspiegel im allgemeinen kein großer Unterschied. (Abb. 6 und 7) 14% der Kranken mit normalen γ -Globulinwerten berichteten über keinerlei Krankheitssymptome. Bei ihnen trat der Ikterus ganz plötzlich auf. Bei Fällen mit pathologischem γ -Globulinspiegel dagegen verliefen nur 6% ohne präikterisches Vorstadium. Patienten mit hohem Fieber zeigten häufiger einen erhöhten als einen normalen γ -Globulinspiegel. Kranke mit einem Prodromalstadium von über 40 Tagen hatten immer erhöhte γ -Globulinwerte. (Abb. 6) Möglicherweise war auch bei diesen ein anikterischer Schub abgelaufen, der sich hinter einem verlängerten Prodromalstadium verbarg.

n=Zahl der Fälle

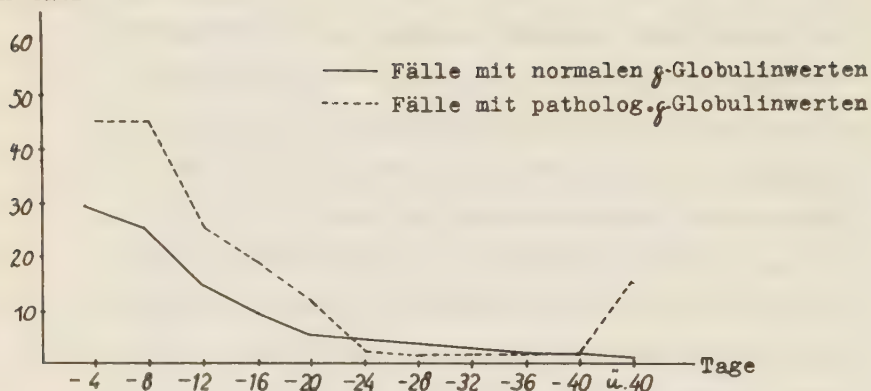


Abb. 6. DAUER des PRODROMALSTADIUMS bei Hepatitisfällen mit normalen und mit pathologischen γ -Globulinwerten.

PRODROMALSTADIUM	γ -Globulinspiegel				
	normal	hoch-normal	leicht erhöht	stark erhöht	extrem erhöht
Häufigkeit d. Vorkommens	86%	92%	95%	94%	94%
Dauer (in Tagen)	4-8	1-4	1-4	1-4	4-8
Symptomatologie:	Angabe in Zahlen				
Übelkeit oder Erbrechen und Oberbauchschmerzen	19	23	22	25	13
Inappetenz, Mattigkeit, allg. Krankheitsgefühl	18	20	26	25	9
grippale Erscheinungen mit Fieber	3	4	7	8	4
rheum. Beschwerden	6	2	3	6	4

Abb. 7. Dauer und Symptomatologie des PRODROMALSTADIUMS in ihrer Beziehung zum γ -Globulinspiegel.

2. Das "unsichere" Prodromalstadium.

Die Patienten mit pathologischen γ -Globulinwerten zeigten auffallend häufig ein Vorstadium, welches nicht nur durch völlig uncharakteristische gastrointestinale Beschwerden oder grippale Erscheinungen gekennzeichnet war, sondern auch in der Dauer dieser Symptome von der Art eines für die Hepatitis "sicheren" Prodromalstadiums abwich. Diese "unsicheren" Prodromi waren in einem Zeitraum von mehreren Monaten bis zu zwei Jahren aufgetreten und am auffälligsten bei den 32 Kranken mit extrem stark erhöhten γ -Globulinwerten: von ihnen hatten 19, =58%, ein Vorstadium mit hauptsächlich enteralen Erscheinungen, die schon seit 1-2 Jahren bestanden hatten. (Abb.8) Vier von ihnen klagten über ein seit einigen Jahren bestehendes unbestimmtes Druckgefühl im Oberbauch.

SYMPTOME	γ -Globulinerhöhung		
	leicht	stark	extrem
	davon in %		
Magen-Darmbeschwerden	5	14	25
Druckgefühl i. Oberbauch	2	-	12
grippale Erscheinungen	-	6	12
andere Erscheinungen	2	8	9

Abb.8.

Symptomatologie eines "unsicheren" Vorstadiums bei Hepatitisfällen mit leicht, stark und extrem erhöhten γ -Globulinwerten.

V. Verschiedene Laborbefunde und γ -Globulinvermehrung.

1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. (BKS)

Die Beobachtung der BKS hat für die Beurteilung eines Krankheitsverlaufes eine wertvolle orientierende Bedeutung. Eine Senkungserhöhung wird neben Faktoren wie der Zahl und Beschaffenheit der Erythrozyten, dem Hämoglobingehalt, dem Lipoidgehalt des Plasmas, in erster Linie durch die Verschiebung der Plasmaproteine, d.h. durch die Zunahme der Globuline bei gleichzeitiger Verminderung der Albumine, verursacht. So spricht eine Senkungsbeschleunigung ganz allgemein für das Vorliegen eines krankhaften Geschehens, wobei sie eher sekundäre Komplikationen als die eigentliche Grundkrankheit anzeigt.

Die BKS der 300 Hepatitisfälle wurde auf eine mögliche Beziehung zur Erhöhung der γ -Globuline hin untersucht. Dabei bot sich folgendes Bild:

Fälle mit normalen und hochnormalen γ -Globulinwerten hatten in über 50% auch normale BKS-Werte. (Abb. 9) Nur 5-10% zeigten nach der ersten Stunde eine Beschleunigung von über 40 mm. Mit Erhöhung der γ -Globuline ließ sich eine deutliche Zunahme der Senkungsbeschleunigung feststellen: bei den 32 Kranken mit extrem erhöhtem γ -Globulinspiegel (über 2,5 g%) hatten zwei Drittel mäßig bis stark beschleunigte BKS-Werte, nur ein Drittel waren normal oder leicht beschleunigt.

Der Zeitpunkt des Auftretens der γ -Globulin- und der BKS-Höchstwerte fiel bei 40% zusammen, bei weiteren 40%

ging der γ -Globulinhöchstwert zeitlich dem Höchstwert der Blutsenkung voraus, und bei den restlichen 20% war die BKS vor den γ -Globulinen erhöht und blieb dann bis zum Zeitpunkt der γ -Globulinhöchstwerte mäßig beschleunigt.

BKS (Einstundenwert)	γ -Globulinspiegel in g%				
	-1,4	-1,6	-1,9	-2,5	ü.2,5
normal -10 mm	57	52	26	17	13
leicht beschleunigt -20 mm	17	23	33	19	16
mäßig beschleunigt -40 mm	21	15	33	39	37
stark beschleunigt ü.40 mm	5	10	8	25	34

Abb.9. Die Blutkörperpersenkungsreaktion bei 300 Hepatitisfällen in ihrer Beziehung zum γ -Globulinspiegel.
(Höchstwerte während des ikterischen Stadiums, Angaben in %)

SGPT	γ -Globulinspiegel in g%				
	-1,4	-1,6	-1,9	-2,5	ü.2,5
normal -40 E	3	-	-	-	-
leicht erhöht -100 E	5	-	1	1	-
mäßig erhöht -500 E	20	12	22	23	43
stark erhöht -1000 E	29	18	19	25	34
extrem erhöht ü.1000 E	43	70	58	51	23

Abb.10. Die Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase bei 300 Hepatitisfällen in ihrer Beziehung zum γ -Globulinspiegel. (Angabe der Höchstwerte in %)

2. Transaminaseaktivität.

Bei einer Leberzellschädigung werden in großen Mengen Transaminasen freigesetzt und gelangen in die Blutbahn. Bei der akuten Hepatitis ist vor allem die Aktivität der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) stark erhöht.

Bei den vorliegenden 300 Fällen wurde nun auch untersucht, ob zwischen der Erhöhung der SGPT und der γ -Globulinvermehrung analog zur BKS-Beschleunigung eine Parallelität besteht. (Abb. 10):

Hepatitisfälle mit einem γ -Globulinspiegel unter 1,4g% zeigten in 3% normale und in 5% leicht erhöhte Transaminasewerte, (es handelte sich hier um sehr leichte Krankheitsverläufe). Fälle mit erhöhtem γ -Globulinspiegel (also über 1,6g%) hatten nie normale, höchstens in 1% leicht erhöhte Fermentwerte. Eine echte Korrelation, wie sie sich etwa zur Höhe der Blutkörperchengeschwindigkeit ergab, stellte sich hier jedoch nicht heraus: sowohl Patienten mit normalen, als auch solche mit erhöhten γ -Globulinwerten hatten in 24% SGPT-Werte bis 500E, in 25% SGPT-Werte bis 1000E und in 49% SGPT-Werte über 1000E. Aus der Höhe der Transaminaseaktivität können demnach keine Rückschlüsse auf die Höhe des γ -Globulinspiegels gezogen werden.

Zeitlich gesehen ging die Erhöhung der SGPT immer der γ -Globulinvermehrung voraus.

3. Normalisierung der BKS, der SGPT und des γ -Globulinbefundes während des Krankheitsverlaufes.

Nach "klinischer" Abheilung der Hepatitis waren die BKS-Werte in 66% normal, in 34% noch leicht bis mäßig erhöht. Die SGPT-Werte hatten sich zu 95% wieder nor-

malisiert, 5% waren noch leicht erhöht.

Von den anfangs pathologischen γ -Globulinwerten (117 Fälle) hatten sich im Verlauf 61 = 52% wieder völlig normalisiert, 27 = 23% waren zwar deutlich gebessert, aber noch nicht wieder normal, 17 = 15% blieben unverändert erhöht und 12 = 10% erhöhten sich noch weiter (Abb. 11). Von den anfangs normalen γ -Globulinwerten (150 Fälle) veränderten sich 92 = 62% nicht wesentlich, 36 = 23% zeigten während der Erkrankung eine kurzdauernde Dysproteinämie, und 22 = 15% erhöhten sich auf pathologische Werte. Bei den letzteren Patienten begann die allmähliche γ -Globulinerhöhung meistens nach drei Wochen, also ungefähr am 20.-21. Krankheitstag. Man könnte diesen Termin als einen "kritischen" Zeitpunkt im Verlauf einer Virushepatitis bezeichnen.

Globulinwert zu Beginn der Hep.	Ges. zahl	unverändert	erhöht, aber noch normal	erhöht auf path. Werte	interkurr. path. Werte
0,9 - 1,4	81	35	28	8	10
1,5 - 1,6	69	10	19	14	26

Globulinwert zu Beginn der Hep.	Ges. zahl	unverändert	normalisiert	gebessert, aber noch patholog.	noch weiter erhöht
1,7 - 1,9	54	10	37	-	7
2,0 - 2,5	43	7	20	11	5
über 2,5	20	-	4	16	-

Abb. 11. Verhalten des normalen γ -Globulinspiegels (oben) und des pathologischen γ -Globulinspiegels (unten) während des ganzen Krankheitsverlaufes bei 267 Hepatitisfällen.

Die restlichen 33 Fälle konnten bei dieser Betrachtung nicht mit berücksichtigt werden, da bei ihnen jeweils nur einmal ein Elektrophoresewert angegeben war.

VI. Histologischer Befund und Hyper- γ -globulinämie.

Es kommt immer dann zu einer Vermehrung der γ -Globuline, wenn sich das reticulo-endotheliale System (RES) in einem Reizzustand befindet. Im Frühstadium der akuten Hepatitis beginnen diese mesenchymalen Veränderungen mit Hyperämie des intralobulären Gefäßsystems: die zentralen Läppchenkapillaren sind mittelmäßig erweitert und mit Erythrozyten gefüllt, die Kapillarwände sind verdickt und die perikapillären Spalten etwas verbreitert. Im weiteren Verlauf kommt es zu intraaciniären und periportalen Zellinfiltraten (vor allem Leukozyten und Lymphozyten und selten auch Plasmazellen) und zur Schwellung und Vermehrung der v. Kupfferschen Sternzellen, die sich knötchenförmig zusammenlagern können. Erst später setzt auch mit der Wucherung von Bindegewebszellen eine Vermehrung des Kollagens der Glissonfelder ein, und es kommt zum Einbruch des Bindegewebes in das Leberläppchen.

Es wäre von Interesse festzustellen, wie oft eine Hyper- γ -globulinämie gleichzeitig mit einer Aktivierung des RES auftritt, und es wäre denkbar, daß zwischen der Höhe des γ -Globulinspiegels und dem Ausmaß der mesenchymalen Reaktion eine Parallelität besteht.

Zu diesem Zwecke wurden die γ -Globulinwerte am Tage der Leberblindpunktion im Zusammenhang mit der histologischen Diagnose untersucht:

An diesem Tage hatten 188 Patienten normale γ -Globulinwerte (Abb. 12). Von ihnen zeigten nur 10% histologisch keine Aktivierung des RES mehr: die Glissonfelder waren

kaum verbreitert und nicht zellreich, die Sternzellen nicht gewuchert.

41% zeigten eine leichte RES-Aktivierung: neben einzelnen reaktiven Sternzellwucherungen in Form kleinster Knötchenbildungen fand sich eine etwas unscharfe Begrenzung der Glissonfelder gegen das Parenchym mit leichten Zellinfiltraten aus Leukozyten und Rundzellen.

In 33% war eine mittlere Mesenchymaktivierung festzustellen: entzündliche Zellinfiltrate, bestehend aus neutrophilen und eosinophilen Leukozyten, und intraacinaire Wucherungen von Reticulumzellen, ferner teilweise sehr vergrößerte Glissonfelder mit Rundzellen und jungen Bindegewebszellen, und herdförmige Wucherungen von Sternzellen.

In 16% fand sich eine starke RES-Reaktion: erheblich verbreiterte, zellreiche Glissonfelder mit Reticulumzellen, Fibroblasten und Fibrozyten, einzelnen Rundzellen und segmentierten Leukozyten; daneben diffuse, knötchenförmige oder auffallend straßenförmige Wucherungen von Sternzellen, die die Leberzellbalken teilweise auseinanderdrängten; ferner eine beginnende Kollagenisierung des Reticulumfasernetzes.

105 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Biopsie pathologische γ -Globulinwerte auf (Abb. 12): Bei allen diesen Fällen war im histologischen Bild eine Mesenchymaktivierung nachweisbar. Nahezu in der Hälfte der Fälle (40%) war diese sogar sehr stark ausgeprägt.

Aktivierung des RES	γ-Globulinwert zur Zeit der Leberpunktion	
	normal: 188 Fälle	path.: 105 Fälle
keine	10	-
leicht	41	25
mittel	33	35
stark	16	40
Hämosiderose des RES		
-	24	35
+	61	45
++	11	11
+++	4	9

Abb.12

Vergleich zwischen dem histologischen Befund und der
Hyper-γ-globulinämie.
(Angaben in %)

VII. Reticulo-endotheliale Eisenspeicherung und

γ -Globulinvermehrung.

Bei jeder entzündlichen Krankheit (bei den meisten Infektionskrankheiten und malignen Tumoren) wandert das Eisen in das Entzündungsgebiet und in die RES-Zellen von Leber, Milz und Knochenmark ab, wo es in Form des mit Berliner Blau histochemisch nachweisbaren Siderin so lange fixiert wird, bis die Entzündung überwunden ist.

Bei der Untersuchung der 300 Hepatitisfälle stellte sich deshalb die Frage, ob eine solche reticulo-endotheliale Siderose mit dem Auftreten einer Hyper γ -globulinämie in Zusammenhang zu bringen sei.

Aus Abb. 12 geht jedoch hervor, daß sowohl bei Fällen mit normalem, als auch bei solchen mit pathologischem γ -Globulin zum Zeitpunkt der Leberblindpunktion in 80-85% überhaupt keine oder nur eine geringe Eisenspeicherung in den v. Kupfferschen Sternzellen nachweisbar war. Es gab Fälle mit völlig normalem γ -Globulinspiegel, die eine äußerst starke Siderose aufwiesen, und auf der anderen Seite Fälle mit stark erhöhtem γ -Globulin, bei denen sich gar kein Siderin nachweisen ließ. Eine sehr stark ausgeprägte Siderose bei gleichzeitig pathologischem γ -Globulinspiegel trat zwar doppelt so häufig auf wie bei normalem γ -Globulin, aber insgesamt doch nur in 9%.

D. Diskussion

Bei der Betrachtung des γ -Globulinspiegels des vorliegenden Krankengutes (300 Fälle von akuter Hepatitis) fiel zunächst auf, daß 61% eine hyper- γ -globulinämie aufwiesen, die in 80% leicht bis mäßig und in 20% stark ausgebildet war. (Abb.1 und 2)

Diese relativ ausgeprägte, für die akute Hepatitis als charakteristisch angesehene γ -Dysproteinämie trat bei Frauen wesentlich häufiger auf als bei Männern: 80% gegenüber 50%, oder anders gesagt: von den 184 Fällen mit erhöhtem γ -Globulinspiegel waren 54% Frauen und 46% Männer. Man könnte demnach von einer gewissen Geschlechtsdisposition der Hyper- γ -globulinämie sprechen. Ursache hierfür ist anscheinend eine Störung im Hormonhaushalt durch die Lebererkrankung, die wohl bei der Frau eher als beim Mann zu einer Verschiebung des Serumproteinbildes führt.

Obwohl das Erkrankungsrisiko im jugendlichen Alter am größten ist, (Siede 11), fällt aber nach v. Bormann (12) die Krankheitshäufigkeit keineswegs mit zunehmendem Alter gleichmäßig ab, sondern tritt vor allem noch zwischen dem 4. - 5. Lebensjahrzehnt auf. Die eigenen Untersuchungen stimmten hiermit durchaus überein (siehe Abb.3, aus der dieses "zweite" Prädispositionsalter ersichtlich ist). Es zeigte sich auch, daß Patienten in höherem Alter eine ausgeprägtere γ -Dysproteinämie aufwiesen als junge Patienten. Man darf wohl auch hier von einer Altersdisposition der Hyper- γ -globulinämie sprechen. Ihre Ursache liegt einmal in der Herabsetzung des Proteinum-

satzes beim älteren Menschen, zum anderen in der größeren Wahrscheinlichkeit, daß der ältere Patient bereits mehrere Infektionskrankheiten durchgemacht hat, die ja immer mit einer Dysproteinämie einhergehen. Auch ist nach Wuhrmann die Schädigung des Leberparenchyms gerade beim älteren Hepatitiskranken besonders ausgeprägt, so daß die Hyper- γ -globulinämie hier nicht nur als Ausdruck einer verstärkten Mesenchymaktivierung aufgefaßt werden kann, sondern auch wohl durch die überaus starke Zellschädigung bedingt ist.

Bei der Betrachtung der Anamnese zeigte sich, daß über die Hälfte aller Patienten, die früher irgendwann Infektionskrankheiten, eine Tuberkulose, rheumatische Erkrankungen oder bereits eine Hepatitis durchgemacht hatten, im Verlauf der jetzigen Hepatitis eine Hyper- γ -globulinämie zeigten, die erstens relativ stark ausgeprägt war und zweitens in den wenigsten Fällen wieder völlig normalisiert werden konnte. (Abb. 4) Diese Tatsache rechtfertigt also eindeutig die Annahme, daß eine Hyper- γ -globulinämie nach durchgemachten Infektionskrankheiten gehäufiger und stärker auftritt als bei unauffälligen Anamnesen. Die Hauptursache ist in der schon einmal stattgefundenen Aktivierung des Mesenchyms zu suchen.

Eine besondere Rolle scheinen die rheumatischen Erkrankungen zu spielen, für die eine Hyper- γ -globulinämie ja ebenfalls charakteristisch ist und als Zeichen gesteigerter Aktivität des reticulo-endothelialen Systems aufgefaßt wird. In diesem Zusammenhang sei auch das Auf-

treten eines erhöhten ASL-Titers (bei 5 Fällen =2%) und eines sog. "falsch positiven" Rheumafaktornachweises erwähnt: 11 Patienten hatten einen pos. Latextest, 5 davon hatten leicht und 6 hatten stark erhöhte γ -Globulinwerte.

Nach diesen Ergebnissen stellt sich zweifellos die Frage nach Beziehungen der akuten Hepatitis zum allergisch-hyperergischen Reaktionstyp und mögliche immunologische Phänomene beim Auftreten der γ -Dysproteinämie, wie sie für rheumatische Erkrankungen sicher eine Rolle spielen.

Scheiffarth (14) fand z.B. im Übergangsstadium der akuten in die chronische, vor allem auch in späteren Phasen der chronischen Hepatitis, besonders eindrucksvoll alle Immunproteine ($\gamma_{11}, \gamma_{12}, \gamma_{13}$) verstärkt. Demnach könnte man gegen Lebergewebe gerichtete immunologische Vorgänge vermuten. Nach seinen Untersuchungen ergeben sich im Verlauf der Hepatitis Beziehungen zwischen dem Auftreten einer Hyper- γ -globulinämie und der Häufigkeit einer positiven Autoantikörperreaktion: solche Autoantikörper sollen bei der akuten und chronischen Hepatitis in 60-90% vorkommen. Wewalka zieht hieraus die Schlussfolgerung (15), daß Hyper- γ -globulinämie und vermehrter Gehalt an Antikörpern der gemeinsame Ausdruck einer gesteigerten Tätigkeit des reticulo-endothelialen Systems sind. Longcope (zit. nach 17) bewies ferner die äußerst große allergische Reaktionsbereitschaft des Lebermesenchyms, indem er feststellte, daß bei Kaninchen und Katzen nach Gabe von nicht einmal leberspezifischen Fremdseren

massive mesenchymale Veränderungen auftraten. Demnach stellt auch eine allergisch-hyperergische Reaktion immer eine Leistung des Mesenchyms dar.

Es besteht also durchaus die Möglichkeit, daß die g-Dysproteïnämie bei der Hepatitis mit rheumatischen Erkrankungen in der Anamnese durch immunologische Vorgänge beeinflusst wird. Allerdings ist die Autoimmunsierung nicht die primäre Krankheitsursache, wie Vorlaender (16) ausführt, sondern ein sekundärer Vorgang, der sich an den eigentlichen Infekt anschließt, nachdem das Virus in Körperzellen eingedrungen ist und zu Zerfallsprodukten geführt hat, die wohl als "blutfremd" empfunden werden. Vorlaender spricht hier von einer möglichen Wechselbeziehung zwischen Infekt und immunologischem Geschehen.

Nach Miescher (17) haben jedoch die gegen Lebergewebe gerichteten immunologischen Vorgänge für die infektiöse Hepatitis nur eine symptomatische Bedeutung und beeinflussen den klinischen Verlauf und die posthepatitischen Resterscheinungen nicht. Auch Martini (18) warnt vor einer Überbewertung im Zusammenhang zwischen Rheumatismus und Leberschädigung und faßt z.B. die rheumatoiden Gelenkerscheinungen im Vorstadium der Hepatitis als Ausdruck der Virusinfektion, und nicht als echtes rheumatisches Geschehen auf. Nach Lindner (13) läßt auch der positive Ausfall der Rheumateste keineswegs den Schluß zu, daß es sich in diesem Fall um eine Reaktion mit dem Rheumafaktor handelt.

Die eigenen Untersuchungen erbringen zwar keinen

festen Beweis für einen causalen Zusammenhang zwischen der γ -Dysproteinämie bei der Hepatitis und einem immunologischen Vorgang nach durchgemachten rheumatischen Erkrankungen, aber die Tatsache, daß Hepatitisfälle mit einer solchen Anamnese in über 50% stark pathologische γ -Globulinwerte zeigten, macht diese Annahme doch wahrscheinlich.

Eine weitere Rolle bei der Entstehung einer Hyper γ -globulinämie spielt eine bereits abgelaufene Hepatitis. Die meisten der vorliegenden Fälle zeigten eine sehr ausgeprägte Dysproteinämie, die bereits bei der ersten Untersuchung erkennbar war. Dieser Befund stimmt durchaus mit den Ergebnissen Wuhrmanns überein, der bei einer Zweiterkrankung einen rascheren und steileren γ -Globulinanstieg als bei der Ersterkrankung fand.

(Ob es sich bei einer erneuten Erkrankung um eine echte Zweiterkrankung oder um ein Hepatitisrezidiv handelt, ist für die Ausbildung und das Ausmaß der Dysproteinämie wohl nicht von Bedeutung. Beide Erkrankungen, die man durch Beurteilung der Vorgeschichte und der biochemischen Verlaufsform, sowie durch Laparoskopie und Leberbiopsie voneinander abgrenzen kann (Hofmann und Hannich 19 und Markhoff 20), gehen in gleichem Maße mit einer Hyper γ -globulinämie einher. So hat auch die Dauer des Intervalls zwischen der abgelaufenen und der akuten Hepatitis keinen Einfluß auf die Stärke der Dysproteinämie: Patienten, deren erste Hepatitis schon Jahre zurücklag, zeigten prozentual in gleich hohem Maße pathologische

γ -Globulinwerte wie Kranke mit einer erst kürzlich abgelaufenen Hepatitis.

Die Ursache für einen schnellen und starken γ -Globulinanstieg bei einer "Zweiterkrankung" ist nicht so sehr in der Vorschädigung der Leberzellen als vielmehr in der schon einmal stattgehabten Aktivierung des Mesenchyms zu suchen, wenn man die Hyper- γ -globulinämie als Ausdruck einer mesenchymalen Reaktion auffaßt. Es darf demnach die Behauptung aufgestellt werden: hat schon einmal eine Dysproteinämie bestanden, so tritt sie bei einem neuen Infekt nicht nur eher, sondern auch ausgeprägter wieder auf.

Bei der Betrachtung des präikterischen Vorstadiums der untersuchten Fälle (Abb. 6 und 7) zeigte sich, daß seine Dauer und seine Symptomatologie bei Patienten mit normalem und bei Patienten mit pathologischem γ -Globulinspiegel keine wesentlichen Unterschiede aufwiesen. Das Prodromalstadium dauerte durchschnittlich 8-10 Tage und zeigte in den meisten Fällen die gleichen vielseitigen Symptome, wie sie ja gerade für die Hepatitis charakteristisch sind. In einigen wenigen Fällen jedoch ließ sich eine Parallelität zwischen diesem Vorstadium und einer Hyper- γ -globulinämie verfolgen:

So konnte man bei Kranken, die als einziges Symptom hohes Fieber (über 38°) angaben, meistens mit einer γ -Globulin-erhöhung rechnen. Bringt man die Hyper- γ -globulinämie mit der durch den Infekt bedingten gesteigerten Antikörperbildung in Zusammenhang, so erklärt sich auch die Temperatursteigerung als Ausdruck erhöhter immunbiologischer Abwehr.

Ferner beweist die Tatsache, daß die Patienten mit normalem γ -Globulinspiegel prozentual häufiger ein völlig symptomloses Vorstadium aufwiesen (in 14% gegenüber 6% bei Patienten mit pathologischem γ -Globulinspiegel), daß eine Dysproteinämie in den wenigsten Fällen plötzlich von heute auf morgen auftritt, sondern sich erst allmählich während des Prodromalstadiums entwickelt. Es handelt sich wohl um eine Wechselwirkung zwischen Symptomen und Dysproteinämie. Auch trat bei den Fällen mit pathologischen γ -Globulinwerten sehr häufig ein längeres Prodromalstadium auf, (möglicherweise war bei diesen ein anikterischer Schub abgelaufen), und ein "unsicheres" Vorstadium fand sich um so häufiger, je höher später oder zu Beginn die γ -Globulinwerte waren. Es verursachte hauptsächlich enterale Beschwerden wie interkurrente Inappetenz, Speisunverträglichkeit und vorübergehende Druck- oder Spannungsgefühle im Oberbauch, ferner rheumatische Beschwerden und Juckreizschübe. (Abb. 8)

Demnach kann die Beachtung dieser verschiedenen Vorstadien sowohl für die Beurteilung einer schon vorher bestehenden Dysproteinämie, die nun erst in der Hepatitis manifest wird, als auch für die Prognose wertvoll sein.

Über das Verhalten der Blutkörperseukungsgeschwindigkeit im Verlauf der Hepatitis werden im Schrifttum verschiedene Angaben gemacht: während sie z.B. nach Landolt (zit. n. 11) nur leicht beschleunigt ist, mit einem häufigsten Einstundenwert von 20 mm, berichtet Riva (21) über relativ häufig auftretende, paradoxerweise niedrige BKS-Werte, deren

Ursachen noch nicht einwandfrei geklärt sind. Wuhrmann spricht hier von "getarnt tiefen" Senkungsreaktionen und führt sie auf die Verschiebung der Albumin-Globulinfraction und auf qualitative Veränderungen des Fibrinogens zurück. Die meisten Untersucher geben jedoch eine mäßige Beschleunigung zu Beginn der Hepatitis an, mit Höchstwerten in der 2.-3. Krankheitswoche. Danach soll die BKS mehr oder weniger absinken, um nach Abklingen des Ikterus und während der Rekonvaleszenz noch über einige Zeit beschleunigt zu sein.

Während Riva, wie früher erwähnt wurde, als Ursache einer BKS-Beschleunigung die Verschiebung der Plasmaproteine ansieht, vertritt Wuhrmann die Ansicht, dass zwischen dem Ausfall der BKS und dem Globulingehalt keine Parallelität besteht, da auch qualitative Faktoren wie z.B. pathologisch vermehrte Paraproteine, Makroglobuline, Kälteagglutinine usw. eine Rolle spielen.

Im ganzen betrachtet ist die Blutsenkungsgeschwindigkeit natürlich einer viel stärkeren Schwankung unterzogen, da jeder interkurrent auftretende kleine Infekt eine Senkungsbeschleunigung hervorrufen kann.

Aus den eigenen Untersuchungen läßt sich nur ableiten, daß eine γ -Globulinvermehrung bei der akuten Hepatitis in den wenigsten Fällen mit normalen Senkungsreaktionen einhergeht, daß aber deren Veränderungen, sei es im Sinne einer Normalisierung oder Beschleunigung, zeitlich ungefähr mit den Schwankungen des γ -Globulingehaltes im Serum koordinieren. (Abb. 9)

Die Erhöhung der Transaminaseaktivität zeigt bekanntlich eine Schädigung der Leberzelle selbst an. Diese Fermente der Mitochondrien treten in das Serum über, wenn Zellnekrosen ablaufen. Bei der akuten Hepatitis ist dieses Verhalten in den meisten Fällen besonders deutlich, und die Transaminase normalisiert sich regelmäßig nach Ablauf der Erkrankung.

Eine γ -Globulinerhöhung kann dagegen nicht in gleicher Regelmäßigkeit bei allen Fällen erwartet werden, da für ihre Entstehung weniger die Parenchymschädigung, als vielmehr die Aktivierung des Mesenchyms verantwortlich ist. Wuhrmann betont, daß die verschiedenen Fermentaktivitäten der Leber (Transaminasen, Phosphatasen und Aldolasen) vom Verhalten der Blutproteine unabhängig seien.

Die eigenen Untersuchungen deuten in dieselbe Richtung: Bei den 300 Fällen trat in 95% eine teils mäßige, teils starke Erhöhung der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase auf, aber bei den gleichen Fällen "nur" in 60% eine γ -Globulinerhöhung. (Abb. 10). Das zeitlich frühere Auftreten der Transaminaseerhöhung ist ein Zeichen dafür, daß es durch den direkten Virusbefall der Leberzelle primär zu einer Parenchymschädigung kommt, während die Mesenchymaktivierung und die damit verbundene γ -Globulinerhöhung ein sekundärer Vorgang ist.

Hält man also fest, daß die akute Hepatitis in jedem Falle eine Zellschädigung, aber nicht in gleichem Maße eine mesenchymale Reaktion bedeutet, so kann man auch für den Ausfall der beiden Reaktionen der Fermenterhöhung und der γ -Globulinerhöhung nicht dieselben Ursachen

verantwortlich machen und muß sie getrennt beurteilen.

Die Verschiebungen im Serumproteinbild treten zeitlich nicht nur später in Erscheinung als die Ernöhung des Bilirubin-und Transaminasebefundes, sondern auch ihre Rückbildung zur Norm dauert wesentlich länger: so zeigten nach einer Dauer von durchschnittlich 60-80 Tagen, also nach "klinischer" Abheilung, nur 50% von den anfangs pathologischen γ -Globulinwerten eine Normalisierungstendenz, und sogar 15% der anfangs noch normal hohen Werte waren angestiegen. Auch nach Wuhrmann gehen die γ -Globuline beim Abklingen der Gelbfärbung nur bis auf ungefähr 26% rel.% zurück und verharren auf dieser Höhe in den postikterischen Phasen bis zum Ende der Rekonvaleszenz.

Man darf daraus schließen, daß die andauernde Hyper- γ -globulinämie Ausdruck einer noch währenden, postikterischen Eiweißstoffwechselstörung ist.

Auf der anderen Seite ist sie ein Beweis dafür, daß auch die mesenchymale Reaktion noch nicht abgeschlossen ist. Dementsprechend geht der Rückgang der γ -Globulinämie mit einer Normalisierung des gesteigerten Reaktionszustandes des reticulo-endothelialen Systems im histologischen Bild parallel. (Abb. 12)

Die eigenen Untersuchungen, die am Tage der Leberblindpunktion gemacht wurden, zeigten, daß Patienten mit normalen γ -Globulinwerten in 75% eine leichte bis mittlere Mesenchymaktivierung aufwiesen, solche mit pathologischen Werten in 75% eine mittlere bis starke Reaktion des RES. In 16% dagegen ging das Ausmaß der histologischen Ver-

Änderung mit der γ -Globulinvermehrung nicht direkt parallel: diese Fälle hatten zwar normale γ -Globulinwerte, aber daneben noch eine starke Reaktion des Mesenchyms. Auch Wuhrmann fand noch entzündliche Zellinfiltrate bei Hepatitiden, bei denen eine γ -Globulinvermehrung fehlte oder schon wieder abgeklungen war. Franck und Weise (22) kamen sogar zu der Ansicht, daß die Höhe der γ -Globulinwerte prognostisch wertvoller sei als der biopsische Befund. Sie verglichen bei 200 Fällen von Hepatitis die γ -Globuline und den histologischen Befund und fanden:

1. bei Fällen mit normalen und bei solchen mit pathologischen γ -Globulinwerten bei der ersten Untersuchung einen im Durchschnitt gleichartigen histologischen Befund, und
2. bei den biopsisch gebesserten Fällen einen durchschnittlich niedrigeren Anfangswert und eine deutlichere Normalisierungstendenz der γ -Globuline als bei den biopsisch nicht gebesserten Fällen.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Fälle mit pathologischen γ -Globulinwerten gehen nie ohne Mesenchymaktivierung einher, in rund 50% kann man sogar mit einer starken Aktivierung rechnen. Auf der anderen Seite muß eine starke Reaktion des reticulo-endothelialen Systems nicht unbedingt auch mit einer Erhöhung der γ -Globuline einhergehen. Man kann demnach das histologische Ergebnis nicht als allein ausreichendes Diagnostikum für den Funktionszustand des Organs und für die Höhe des γ -Globulinspiegels werten, darf aber sicher auf der anderen Seite von der Hyper- γ -globulinämie Rückschlüsse auf den Reaktionszustand des Mesenchyms ziehen. Damit wäre die prognostische Bedeutung der γ -Globulinerhöhung bewiesen.

Nach der dargestellten Beziehung zwischen der γ -Globulinvermehrung und dem Ausmaß der histologisch-morphologischen Mesenchymaktivierung wäre auch eine gewisse meßbare Beziehung zur Siderinspeicherung des reticulo-endothelialen Systems der Leber denkbar. Experimente haben gezeigt (Peterson 23), daß i.v. injiziertes, radioaktiv markiertes Eisen aus dem Plasma Hepatitis-kranker rascher verschwindet als normal. Es wird anscheinend sofort in den Kupfferschen Sternzellen gespeichert, wo es nach Heilmeyer (24) eine Entgiftungsfunktion gegenüber Bakterientoxinen und körpereigenen Zerfallsprodukten ausüben soll.

Aus den eigenen Ergebnissen läßt sich jedoch diese vermutete Beziehung zwischen der Hyper γ -globulinämie und einer Siderose des Mesenchyms numerisch nicht feststellen: Sowohl von den Patienten mit normalem, als auch von solchen mit pathologischem γ -Globulin zeigten 80-85% überhaupt keine oder nur eine geringe Siderose (Abb. 12). Eine mäßige bis starke Siderose fand sich bei beiden Gruppen in 15-20%. Man darf also analog zur vorher beschriebenen Mesenchymaktivierung nicht sagen, daß eine γ -Globulinämie immer auch mit einer Siderose parallel gehen muß. Auf der anderen Seite kann man jedoch festhalten, daß eine starke Siderose, wenn auch in den wenigsten Fällen (4% von 300), doch normale γ -Globulinwerte haben kann.

Betrachtet man die Sternzellsiderose als Ausdruck für die Überwindung des akuten Infektes und die Entgiftung der dabei entstehenden Zerfallsprodukte, die Hyper γ -globulinämie dagegen als Ausdruck der gesamten immunbiologischen Reaktionslage, so wäre das Ausbleiben einer Pa-

rallelität zu erklären. Eine Bedeutung mag auch der Zeitpunkt der Leberblindpunktion haben, denn in den meisten Fällen wurde diese als Abschlußkontrolle zwischen dem 30.-70. Tag durchgeführt, nachdem also der akute Infekt bereits überwunden war. Das ist aber kein Beweis dafür, daß zum gleichen Zeitpunkt die Eiweißstoffwechsellaage und die damit verbundene Dysproteinämie ebenfalls wieder normalisiert sein müssen.

E. Zusammenfassung.

Es wurde nach einem Überblick über die verschiedenen, bisher aufgestellten Hypothesen vom Auftreten einer γ -Dysproteinämie bei der Virushepatitis bei 300 Fällen von akuter, histologisch gesicherter Hepatitis der γ -Globulinspiegel während des ganzen Krankheitsverlaufes untersucht.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Die akute Hepatitis zeigte in 60% eine Hyper- γ -globulinämie. Nur in der Hälfte dieser Fälle wurde bis zum Zeitpunkt der klinischen "Ausheilung" eine Normalisierung der γ -Globulinämie beobachtet. Hatte zu Beginn der Erkrankung ein normaler γ -Globulinspiegel bestanden, so erhöhte sich dieser im weiteren Verlauf in 15%. Die ausgeprägte, lang anhaltende γ -Globulinerhöhung wird als Ausdruck einer noch währenden, postikterischen Eiweißstoffwechselstörung gedeutet.
2. Bei der γ -Globulinerhöhung ergab sich sowohl eine gewisse Alters- als auch eine Geschlechtsdisposition: die Dysproteinämie war um so deutlicher, je älter der Patient war. Ihre Ursache liegt zum einen in der Herabsetzung des Proteinumsatzes beim älteren Menschen, zum anderen in der größeren Wahrscheinlichkeit, daß der ältere Patient bereits mehrere Infektionskrankheiten durchgemacht hat, die ja ebenfalls immer mit einer γ -Dysproteinämie einhergehen. Auch ist die Schädigung des Leberparenchyms gerade beim älteren Hepatitiskranken besonders ausgeprägt, sodaß sie neben der verstärkten Mesenchymaktivierung sicher auch

eine Rolle spielt.-Die Ursache für die bei Frauen häufiger als bei Männern auftretende Dysproteinämie wird mit einer Störung im Hormonhaushalt durch die Hepatitis in Zusammenhang gebracht.

3. Bei der Betrachtung der Anamnesen zeigte sich, daß eine Hyper- γ -globulinämie nach durchgemachten Infektionskrankheiten gehäuft und stärker auftritt als bei unauffälligen Anamnesen.(Abb.4) Die Hauptursache ist in der schon einmal stattgehabten Aktivierung des Mesenchyms zu suchen.

Die vor allem nach rheumatischen Erkrankungen auftretende, ausgeprägte γ -Dysproteinämie berechtigt zur Frage nach Beziehungen der akuten Hepatitis zum allergisch-hyperergischen Reaktionstyp und möglichen immunologischen Vorgängen.

Die Ursache für den in über 50% der Fälle schnellen und starken γ -Globulinanstieg bei einer Hepatitis-Zweit-erkrankung ist nicht so sehr in der Vorschädigung der Leberzellen, als vielmehr in der schon einmal stattgehabten Aktivierung des Mesenchyms zu suchen, wenn man die Hyper- γ -globulinämie als Ausdruck einer mesenchymalen Reaktion auffaßt.

4. Die Betrachtung des präikterischen Vorstadiums ergab, daß erhöhte Temperaturen als Ausdruck gesteigerter immunbiologischer Abwehr meistens eine γ -Dysproteinämie nach sich zogen(Abb.6 und 7), daß ferner eine γ -Globulinerhöhung nicht plötzlich auftritt, sondern sich erst allmählich während des Prodromalstadium entwickelt, und daß bei Patienten mit pathologischem γ -Globulinspiegel

sehr häufig ein längeres Vorstadium auftrat, das vorwiegend mit enteralen Beschwerden einherging. (Abb.8)

5. Die vergleichende Beobachtung der Blutkörperensenkungsgeschwindigkeit als orientierende Untersuchungsmethode für den Ablauf einer Krankheit zeigte, daß eine Hyper- γ -globulinämie bei der akuten Hepatitis in 90% mit einer Senkungsbeschleunigung einhergeht (Abb.9) und daß deren Veränderungen, sei es im Sinne einer Normalisierung oder Beschleunigung, zeitlich ungefähr mit den Schwankungen des γ -Globulinspiegels koordinieren. Die Frage, ob die Verschiebung der Plasmaproteine als Ursache für eine BKS-Beschleunigung verantwortlich gemacht werden kann, läßt sich nach den eigenen Untersuchungen nicht beantworten, doch scheint es sich bei beiden Reaktionen nur um eine rein zeitliche Parallelität zu handeln.

6. Die Erhöhung der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase trat als Zeichen einer Schädigung des Leberparenchyms selbst bei allen untersuchten Fällen regelmäßig auf. Die Tatsache, daß die Hyper- γ -globulinämie als Ausdruck der Mesenchymschädigung nicht in der gleichen Regelmäßigkeit zu beobachten war, deutet auf ihre Unabhängigkeit vom Verhalten der Fermentaktivität hin. Dafür spricht auch, daß sich der Transaminasebefund nach klinischer "Abheilung" wieder vollständig normalisiert hatte, während die γ -Globuline zu diesem Zeitpunkt nur in 50% zur Norm zurückgekehrt waren. (Abb.11)

7. Da die γ -Globuline immer dann erhöht sind, wenn sich

das reticulo-endotheliale System in einem Reizzustand befindet, müßte zwischen der Höhe des γ -Globulinspiegels und dem Ausmaß der mesenchymalen Reaktion eine Parallelität bestehen. Die vergleichende Untersuchung des histologischen Präparates und des γ -Globulinspiegels am Tage der Leberblindpunktion bestätigt diese Vermutung: die meisten Fälle mit hohen γ -Globulinwerten zeigten auch eine verstärkte Reaktion des reticulo-endothelialen Systems. (Abb. 12)

Es stellte sich weiter die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen der Hyper- γ -globulinämie und der Siderinspeicherung in den v. Kupfferschen Sternzellen, welche bei jeder Entzündung eine Entgiftungsfunktion gegen Bakterientoxine und körpereigene Zerfallsprodukte ausüben soll. Doch ließ sich eine Beziehung aus den eigenen Ergebnissen numerisch nicht feststellen: In den meisten Fällen zeigte sich keine oder nur eine leichte Siderose, und eine stark ausgeprägte Siderinspeicherung fiel bei den Patienten mit pathologischem γ -Globulin zwar doppelt so oft auf als bei Kranken mit normalem γ -Globulin, aber auch nur in 9%. (Abb. 12) Die Ursache für diese Unabhängigkeit beider Reaktionen wird in der Tatsache gesehen, daß sich die Sternzellsiderose mit der Überwindung des akuten Infektes weitgehend zurückbildet, während die Hyper- γ -globulinämie als Ausdruck der gesamten immunbiologischen Reaktionslage wesentlich länger zu ihrer Normalisierung braucht.

Herrn Dr. E. Lautzsch, früher Oberarzt der 1. Med. Abt.
des Krankenhauses München-Schwabing, jetzt Chefarzt der
Med. Abt. des Städt. Krankenhauses Oberföhring, spreche
ich für die Überlassung der Arbeit und seine freundliche
Unterstützung meinen herzlichsten Dank aus.

Schrifttum

1. Wuhrmann, F. und Märki, H.H.: Dysproteinämien und Para-proteinämien. Schwabe, Basel/Stuttgart 1963
2. Wuhrmann, F. und Märki, H.H.: Leukozyten, Serumproteine und RES.
Schweiz.med.Wschr. 90, (1960), 1003
3. Märki, H.H. und Wick, A.: Zur Beeinflussung von Bluteiweiß- und weißem Blutzellbild durch die Leber bei der Hepatitis.
Schweiz.med.Wschr. 90, (1960), 657
4. Miller, L.L.: Entstehungsorte, Speicherorte und Umsatz der Serumproteine.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 66, (1960), 250
5. Havens, W.P.: Liver disease and antibody formation.
Int.Arch.Allergy 14, (1959), 75
6. Ioliwoda, H. und Blasius, A.: Zur Frage der biologischen Halbwertszeit menschlicher Albumine und Globuline bei chron. Lebererkrankungen.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 66, (1960), 697
7. Märki, H.H. und Wuhrmann, F.: Abgrenzungen und Pathogenese der klinisch bedeutsamen Dysproteinämien.
Schweiz.med.Wschr. 91, (1961), 167
8. Wuhrmann, F.: Zur klinischen Bedeutung der Bluteiweißkörper.
Medizinische (1959), 626
9. Berg, G.: Über die Entstehung akuter Dysproteinämien.
Blut 7, (1961), 184
10. Spengler und Riva, G.: Die Bedeutung der Serumeiweißuntersuchung in der Leberdiagnostik.
Schweiz.med.Wschr. 93, (1963), 1358
11. Siede, W.: Virushepatitis und Folgezustände.
Barth, Leipzig 1958
12. Bormann, F.v.: Hepatitis epidemica in Deutschland (1937-38)
Barth, Leipzig 1943
13. Lindner.: Rheumaserologische Befunde bei Lebererkrankungen.
Medizinische (1962), 957
14. Scheiffarth, F.: Immunopathologische Phänomene bei Lebererkrankungen.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. (1962), 405

15. Wewalka: Leberzirrhose und Serumproteine.
Wien.Z.inn.Med.42, (1961), 85
16. Vorlaender, K.O.: Das Auto-Immunisierungsproblem bei
Nieren- und Lebererkrankungen in klinischer Sicht.
Dtsch.Arch.klin.Med.202, (1955), 253
17. Miescher, P. und Vorlaender, K.O.: Immunopathologie in
Klinik und Forschung und das Problem der Autoantikörper.
Thieme, Stuttgart 1961
18. Martini, G.A.: Über Gefäßveränderungen der Haut bei
Leberkranken.
Z.klin.Med.153, (1955), 470
19. Hofmann und Hannich: Untersuchungen zur Frage von
Zweiterkrankungen und Rezidiven bei Virushepatitis.
Dtsch.Arch.klin.Med.207, (1961), 282
20. Markhoff, N.: Neuere Beobachtungen über die Klinik
der Virushepatitis. Hepatitis als eine zweite Leber-
krankheit.
Dtsch.med.Wschr.88, (1963), 353
21. Riva, G.: Das Serumweißbild.
Huber, Bern 1957
22. Franck, E. und Weise, H.J.: Vergleichende Betrachtungen
des Bluteiweißbildes und der Leberbiopsie bei der
Verlaufsbeurteilung und Ausheilung chronischer Hepatitiden
Dtsch.Arch.klin.Med.203, (1956), 599
23. Peterson, R.E.: Plasma Radioactive Iron Turnover in
Acute Viral Hepatitis.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med.84, (1953), 47
24. Heilmeyer, L.: Altes und Neues vom Eisenstoffwechsel.
Münch.med.Wschr.17, (1965), 805

Lebenslauf

Am 30.4.1942 wurde ich als 2. Tochter des Arztes Dr. Hans Chovanec und seiner Ehefrau Edith, geb. Stiller, in Carlsruhe, Oberschlesien, geboren. 1945 verließen wir Carlsruhe und zogen für ein halbes Jahr nach Inzell in Bayern. Danach lebten wir drei Jahre in Schwaney, Kreis Paderborn. Seit 1949 wohnen meine Eltern in Paderborn. Dort besuchte ich bis 1952 die Volksschule und anschließend neun Jahre die Staatl. Pelizaeus-Oberschule, an der ich im März 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1961 begann ich an der Phillips-Universität in Marburg mein Medizinstudium. Dort legte ich nach dem 2. Semester das Vorphysikum und nach dem 5. Semester das Physikum ab. Im Wintersemester 1963/64 wechselte ich die Universität und ging für ein Semester nach München, um im folgenden Sommerhalbjahr das Studium in Kiel fortzusetzen. Zum Wintersemester 1964/65 kehrte ich nach München zurück, wo ich nach meinem 6. klinischen Semester im Herbst 1966 beabsichtige, das Studium mit der ärztlichen Prüfung abzuschließen.

